

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über die Wirkung von „Colcemide“[®] auf den Haarfollikel beim Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Klaus Eichmann
aus Paderborn

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über die Wirkung von „Colcemide“[®] auf den Haarfollikel beim Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Klaus Eichmann

aus Paderborn

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 17.5.1967

gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med Dr.med dent Heuser

Referent: Prof.Dr.med O.Braun-Falco

Dorreferent: Doz. Dr.med. D. Petzoldt



INHALTSVERZEICHNIS

- I. Literatur und Grundlagen
 - 1) Haarwachstum und Haarzyklus
 - 2) Synchronisierter und nicht synchronisierter Haarzyklus
 - 3) Experimentelle Synchronisation
 - 4) physiologische Haarwurzelformen
 - 5) Toxische Einwirkungen auf den Haarfollikel
 - 6) Toxische Wirkung der Cytostatika
 - 7) Einteilung der Alopecien nach ihrem Haarwurzelmuster
- II. Versuchsanordnung und Ergebnisse
 - 1) Material und Methodik
 - 2) Versuchsserie A
 - 3) Versuchsserie B
 - 4) Versuchsserie C
- III. Besprechung
- IV. Zusammenfassung
- V. Tabellen und Abbildungen
- VI. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Literatur und Grundlagen

1) Haarwachstum und Haarzyklus

Das Haarwachstum - von Montagna mit Recht als holokrine Drüsensekretion bezeichnet - verläuft während des ganzen Lebens in drei sich immer wiederholenden Phasen (Dry 26, Chase 54), die zusammen den sog. Haarzyklus bilden. Dieser Haarzyklus ist Folge der in den einzelnen Phasen unterschiedlichen follikulären Aktivität.

In der Anagenphase zu Beginn des Zyklus kommt es bei der ersten Haargeneration durch Wachstum der Malpighischen Schicht der Epidermis in der Tiefe zur Bildung des Haarkeimes, des Haarbulbus und zum Haarwachstum. Die Wurzeln liegen tief in der Subkutis. Nach Fraser (28), Chase (54) und Montagna (56) findet die Follikelbildung der ersten Haargeneration bei der Ratte vom 3. Tag vor der Geburt an bis zu 4 Wochen danach statt. Das tägliche Wachsen des menschlichen Kopfhaares um 0,35mm (Myers and Hamilton 51) läßt auf eine hohe mitotische Aktivität im Follikel schließen. H. Ohnacker (60) hat im Tierexperiment festgestellt, daß im Anagen bis zu 17% der Matrixzellen in Mitose begriffen sein können. Annähernde Berechnungen (nach Bullough and Laurence 58) ergeben für die Zeitdauer der stärksten mitotischen Aktivität alle 22 Stunden eine Kernteilung der Matrixzellen; eine Kernteilung muß in 25 Minuten beendet sein, d.h. innerhalb von 24 Stunden kommt es zu einem Ersatz der germinativen Haarmatrix. Chase, Rauch and Smith (51) unterteilen das Anagen in 6 weitere Stadien, A. I-VI. Die Catagenphase ist gekennzeichnet durch ein Sistieren des Haarwachstums. Die Haarwurzel

verkürzt sich, Corium und Subcutis nehmen deutlich an Dicke ab. Aus Zellen der Haar-matrix und der keratogenen Zonen kommt es zur Bildung des presumptiven Kolbens. Dabei sehen die Haare zunächst wie dysplastische Haare aus, dünner als normale Anagen-Haare mit keratogenen Zonen (Cat. I) (Braun-Falco und Kint). Im Catagen II. und III. (Braun-Falco und Kint 65) haben die Haarwurzeln bereits das Aussehen eines für die Telogenphase typischen Kolbenhaares, besitzen aber oft noch die keratogenen Zonen und die Haarwurzelscheiden.

In der Telogen- oder Ruhephase ist die mitotische Aktivität ganz zum Stillstand gekommen. In diesem sog. "Kolbenhaarstadium" besitzen die Haare einen typischen Haarkolben, der entweder frei oder vom epithelialen Sack umgeben sein kann. Die keratogenen Zonen fehlen ebenso wie die Wurzelscheiden. Das Telogenstadium ist dann beendet, wenn mit dem Steigen der Mitoserate die Anagenphase eines neuen ~~Haar~~zyklus beginnt.

2) Synchronisierter und nicht synchronisierter Haarzyklus.

Im Gegensatz zu manchen Tieren ist der Haarzyklus des Menschen nicht synchronisiert, d.h. jeder ~~Haar~~follikel hat seinen individuellen, von den übrigen Follikeln unabhängigen Zyklus (Chase 54, van Scott et al. 57, Montagna and van Scott 58). Nach Pinkus beträgt (27) die Anagenphase eines menschlichen Kopfhaares etwa 2-6 Jahre, um dann in eine kurze Ruhephase von 3-4 Monaten überzugehen (Kligman 61). Ähnlich verhält es sich mit den Bart- und Achselhaaren. Die Haarfollikel der Körperoberfläche haben dagegen eine sehr lange Telogenphase (Montagna and van Scott 58).

Bei einigen Tieren (z.B. Maus, Ratte) spricht man von einem wellenförmigen Haarwachstum (Dry 26, Butcher 34, Fraser 51, Bornum 54 Chase and Eaton 59), d.h. das Wachstum setzt an verschiedenen Körperteilen nicht gleichzeitig ein. Die Follikel befinden sich an den verschiedenen Körperteilen nicht alle in der gleichen Zyklusphase, aber es hat auch nicht jeder Follikel seinen eigenen, vom Nachbarfollikel unabhängigen Zyklus. Bei der Maus beträgt ein Zyklus 20-30 Tage (Dry 26, Andreasen 53, Chase 54), bei der Ratte 35 Tage (Butcher 34).

Beim Meerschweinchen hat, wie beim Menschen, jeder Haarfollikel seinen eigenen Zyklus. Nach Erreichen einer Länge von 17-18 mm und einer Dichte von etwa 162 Haaren pro cm^2 hört das Haarwachstum auf (Strangeways 33, Worning 37). Die Anagenphase dauert nach Dawson (30) 2-7, nach Weitzel (65) 4-6 Wochen; die Telogenphase ist nach etwa 12, bei trächtigen Tieren nach etwa 15 Wochen beendet. Dawson konnte keinen Unterschied bei männlichen und weiblichen Tieren feststellen.

3) Experimentelle Synchronisation eines Haarzyklus.

Um bei experimentellen Arbeiten eine einheitliche Versuchsgrundlage zu haben, muß dafür gesorgt werden, daß sich in einem Areal die Haare alle in der gleichen Zyklusphase befinden, d.h. das Haarwachstum muß in einem bestimmten Hautbereich synchronisiert werden.

Giovannini machte schon 1890 auf die Tatsache aufmerksam, daß Epilation eines Haares eine heftige mitotische Aktivität im Follikel verursacht. Collins (18) und David (34) erkannten, daß das Auszupfen von Haaren das

Wachstum der Haare der nächsten Generation in Gang bringt. Chase (54) zeigte bei der Maus, daß Epilation eines ausgebildeten Kolbenhaares unmittelbar den Beginn eines neuen Zyklus induziert. Durch Epilation von Kolbenhaaren kann also in einem Hautareal der Haarzyklus synchronisiert werden. Das so durch Epilation synchronisierte Haarwachstum entwickelt sich auch im Verlauf aller späteren Haargenerationen unabhängig vom Haarwachstum des übrigen Körpers (David 34).

4) Physiologische Haarwurzelformen

Man kann nicht nur durch histologische Untersuchungen erkennen, in welcher Zyklusphase sich ein Haarfollikel befindet. Allein die Epilation des Haares und die Untersuchung der Haarwurzel ist dazu geeignet. Die leicht durchzuführende ~~unterschiedliche~~ Differenzierung der verschiedenen Haarwurzelformen begründet sich auf folgende Merkmale: (v. Scott, Reinertson and Steinmüller 57, Braun-Falco und Zaun 62, Witzel und Braun-Falco 63):

Das normale wachsende Anagen-Haar ist charakterisiert durch eine dunkle keratogene Zone direkt proximal von dem in seiner Breite abgerissenen Bulbus. Innere und äußere Wurzelscheide sind häufig vorhanden, können aber auch fehlen.

Dawson (30) stellte beim Meerschweinchen 5 Typen normaler Anagenhaare fest, die sich in der Länge und Dicke unterschieden, aber keine unterschiedliche Wachstumsrate zeigten.

Dysplastische Anagenhaare haben die gleiche Struktur wie normale Anagenhaare, sind aber im ganzen dünner und zeigen stark verdünnte Haarmatrix. Die keratogene Zone ist aufgelockert

oder fehlt. Sie sind nicht immer von initialen ^{Katagenhaaren} Kolbenhaaren zu unterscheiden (Braun-Falco und Fischer 66).

Dystrophische Anagenhaare besitzen weder Wurzelscheiden noch Matrix noch einen Kolben. Sie verjüngen sich zunehmend und sind an der schmalsten Stelle beim Epilieren abgerissen. Sie bieten also das Bild der sog. "Ausrufungszeichenhaare" (Braun-Falco und Zaun). Aus der Länge der Spitzen lassen sich Rückschlüsse auf die Dauer und Intensität des schädigenden Einflusses ~~schließen~~ ziehen.

Die Katagen-Haare als Übergang zum Telogen zeigen das typische Bild eines Kolbenhaares, besitzen aber zusätzlich noch die Wurzelscheiden. Initiale Katagenhaare (Cat. I) können aussehen wie dysplastische Anagenhaare (Braun-Falco und Fischer).

Die ruhenden Telogen-Haare sind im ganzen bedeutend schmaler als Anagenhaare und sind charakterisiert durch typischen verhornten Haarkolben, der von einem epithelialen Sack umgeben sein kann.

5) Toxische Wirkungen auf den Haarfollikel

Die Größe der schädigenden Wirkung einer Noxe auf den Haarfollikel ist von drei Faktoren abhängig:

1. von der Dosis des schädigenden Agens,
2. von der Zeitdauer, in der das schädigende Agens wirkt und
3. von der Zyklusphase, in der sich der Follikel befindet.

Dabei ist von untergeordneter Bedeutung, ob die Matrixzellen direkt oder hämatogen getroffen werden. Alle Substanzen, welche während der Wachstumsphase die Stoffwechselsysteme oder die Atmungskette hemmen, inhibieren auch die

mitotische Aktivität der Follikel (Bullock and Laurence 58). So haben Braun-Falco und Theisen 1959 im Tierexperiment nach i.c. Injektionen von Monojodacetat lokale, temporäre Alopecien erzeugt. Chase (54) zeigte bei der Maus und Ratte, daß Kolbenhaare durch 300-1000 kaum beeinflusst werden; Anagenhaare dagegen fallen kurze Zeit später aus.

Die histologischen Veränderungen zeigen eine große Ähnlichkeit untereinander, die zwar krankheitstypisch, aber mit wenigen Ausnahmen nicht krankheitsspezifisch sind. Die mitotisch aktive Haarmatrix reagiert in relativ gleichmäßiger stereotyper Weise auf chemische, cytologische, hormonelle, infektiöse oder entzündliche Noxen.

Braun-Falco hat die Reaktionsmöglichkeiten in der aktiven, d.h. anagenen Haarmatrix wie folgt eingeteilt:

1. Bei starker Schädigung kommt es durch einen völligen Stop der mitotischen Aktivität zur akuten Matrixdegeneration.
2. Bei nicht so schwerer Schädigung kommt es zu einem Übergang von normaler Anagenphase in eine dystrophische Anagenphase (Matrix-dystrophie), die im Haarwurzelstatus als dysplastische bzw. dystrophische Haare zum Ausdruck kommt.
3. bei leichter Schädigung kommt es häufig zu einem vorzeitigen Übergang von Haarfollikeln aus der Anagen- in die Telogenphase.
- 6) Toxische Wirkung der Cytostatika

Es ist bekannt, daß Cytostatika den Stoffwechsel jeder Zelle hemmen. Besonders effektiv ist die ~~die~~ Wirkung bei Geweben mit hoher mitotischer Aktivität, daher finden sie Anwendung in der

Therapie maligner Tumoren. In gleicher Weise werden unter anderem Gewebe mit hoher Reduktionsrate wie das Knochenmark, das Epithel des Gastrointestinaltraktes und der Haarfollikel während der Wachstumsphase geschädigt. (Bock und Gross 53, Braun-Falco und Theisen 58, 59, Malkinson and Lynfield 59, Crounse and van Scott 60, Braun-Falco 61, u.a.)

Es kommt zu Veränderungen im peripheren Blutbild, zu Diarrhöen und zum Haarausfall.

Das in dieser Arbeit verwendete Cytostaticum Colcemid (Desacetylmethylcolchizin) ist ein Zellteilungsgift- oder Mitosegift, welches die Spindelbildung unterdrückt. Die stark verkürzten Chromosomen können sich zwar spalten, vermögen aber nicht auseinanderzurücken und bleiben auf einem Haufen liegen (Hamperl). 1953 beobachteten Bock und Gross, daß es unter Behandlung mit Colchizinpräparaten zu starken Leukopenien kommt, die nach Bär und Adorf (54) aber nicht mit einer Phagocytosehemmung einhergehen.

Über generelle Veränderungen der Haare mit diffusen Alopecien nach 1,4 mg Colchizin/kg i.p. bei Ratten mit leichten Diarrhöen und Gewichtsverlust berichteten Malkinson und Lynfield 1959.

Van Scott, Reinertson und Steinmüller (57) stellten nach Injektion von 4,0 mg Amethopterin pro kg i.v. beim Menschen nach 8-10 Tagen Verschmälerung des Haarschaftes fest; nach 10,0 mg Amethopterin/kg i.v. waren nach 16 Tagen die meisten Haare abgebrochen.

Crounse und v. Scott (60) fanden u.a., daß die die perorale Gabe von 5 mg Colcemid an 7 aufeinander folgenden Tagen beim Menschen

-zu Alopecie, zu Veränderungen im peripheren Blutbild wie Abfall der Leukocyten und Thrombocyten sowie zum Rückgang der Retikuloocyten und häufig zu oralen Ulcerationen führt. Ähnliche Veränderungen beobachteten die beiden Autoren nach Gaben von 5mg Methotrexate (10-methyl-aminopterin) p.o. an drei aufeinanderfolgenden Tagen, nach i.v. Injektionen von 3,4 mg 5-Fluorouracil/kg an 14 aufeinanderfolgenden Tagen sowie nach i.v. Injektion von 0,4 mg Triethylene thiophosphoramide (Thio-Tepa) pro kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Beobachtung, daß in einigen Fällen kleine Dosen von Methotrexate stärkere Schädigungen verursachten als größere Dosen erklärten Crounse und v.Scott durch evt. Accumulation der Noxe bei Nierenfunktionsstörungen. Falkson und Schulz (60) und Braun-Falco (61) wiesen auf den unterschiedlichen cytostatischen Endoxan-Effekt von Anagenhaaren hin und beobachteten in der Peripherie des Capillitiums eine größere Resistenz als in zentralen Partien. Als Begründung hierfür wurde eine evt. geringere mitotische Aktivität der Haarbulbi in der Peripherie vermutet.

7) Einteilung der Alopecien nach ihrem Haarwurzelmuster (HWM)

Man ist heute in der Lage, nach der von v.Scott (57) angegebenen Methode allein durch die Erhebung des Haarwurzelstatus (HWS) eine Vorstellung über den dem jeweiligen Haarausfall zugrundeliegenden Pathomechanismus zu bekommen. Aus dem sich daraus ergebenden Haarwurzelmuster lassen sich die Alopecien in drei große Gruppen einteilen (Braun-Falco 1965):

a) Alopecien mit telogenem HWM

Sie sind charakterisiert durch eine prozentuale Zunahme von Kolbenhaaren auf Kosten der Anagenhaare. Aligman spricht auch von einem Telogen-Effluvium, das häufig bei diffusen Alopecien zu finden ist, wo es bei leichterer Schädigung zu einem vorzeitigen Übergang der Haarwurzeln aus dem Anagen ins Telogen kommt und wo die Kolbenhaare anschließend ausfallen. Nach Untersuchungen von Witzel und Braun-Falco (63) ist beim Mann ein Prozentsatz von mehr als 25% Telogenhaare pathologisch und verdächtig auf eine Glazenbildung. Klinisch könnte man sie auch als Alopecie vom "Spät-Typ" bezeichnen (Braun-Falco), da die Haare erst 2-4 Monate nach der Schädigung ausfallen.

b) Alopecien mit dystrophischem HWM

Bei schwerer Schädigung der Haarfollikel kommt es zu einer prozentualen Zunahme von dystrophischen Haaren auf Kosten der normalen Anagenhaare. Prozentuale Zunahme an Telogenhaaren besteht nicht. Die reine Form ist selten; man findet sie zum Teil bei der cytostatischen Alopecie und der Alopecia areata. Da die Haare 2-3 Wochen nach der Schädigung ausfallen, hat man sie auch Alopecie vom "Früh-Typ" genannt (Braun-Falco).

c) Alopecien mit gemischtem HWM

Diese sind gekennzeichnet durch pathologisch prozentuale Zunahme von Telogen- und dystrophischen Haaren auf Kosten der normalen Anagenhaare. Man spricht je nach Prozentsatz von Alopecien mit dystrophisch-telogenem bzw. telogen-dystrophischem HWM. Diese Gruppe ist relativ am häufigsten anzutreffen.

II. Versuchsanordnung und Ergebnisse

Es ist bekannt, daß es während der Behandlung mit Cytostatica u.a. zum vorübergehenden Haar- ausfall als störende Nebenwirkung kommt.

Indess fehlt bisher eine exakte Beobachtung des Haarwurzelstatus (HWS) während längerer Zeit nach experimenteller Schädigung der Haarfollikel beim Meerschweinchen. Es soll geklärt werden, welche Haarwurzelveränderungen sowie pathologische Veränderungen im HWS bei der Colchizin-Alopecie auftreten und ob sie einer Gruppe im oben erwähnten Einteilungsschema nach Braun-Falco zuzuordnen ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesen Gründen der pathologisch veränderten Haarwurzel und eventuellen Veränderungen im Haarwurzelstatus besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

1) Material und Methodik

Untersucht wurde der HWS auf einem etwa 4 cm^2 großen Areal am Rücken von 46 Meerschweinchen des Stammes Cavia Cobaya. Mit 9 Tieren wurden je zwei Versuchsserien durchgeführt. Insgesamt wurden 660 Haarwurzelstadien ausgewertet.

Epiliert wurde einzeln ein Haarbüschel von wenigstens 100 Haaren mittels chirurgischem Nadelhalter, entsprechend dem Vorgehen von v. Scott (57). Die Haare wurden in eine mit Wasser bedeckte, seitlich mit Bienenwachs ausgefüllte Petrischale gebracht, mit einem Deckglas bedeckt und bei 24-facher Vergrößerung untersucht. Festgestellt wurde der Prozentsatz von normalen, dystrophischen und dysplastischen Anagenhaaren, sowie Katagen- und Telogenhaare. In der Versuchsserie A wurde bei 31 Tieren

eine einmalige Injektion mit verschiedenen Konzentrationen "Colcemid" s.c. durchgeführt. In der Versuchsserie B wurde bei 9 Tieren über längere Zeit eine niedrige bzw. mittlere Dosis "Colcemid" s.c. injiziert. Bei der Versuchsserie C wurde einige Wochen nach erneuter Epilation der Versuch B wiederholt, um zu sehen, ob eine Gewöhnung bzw. erhöhte Lmpfindlichkeit gegenüber der gleichen unterschwelligen Noxe aufgetreten ist.

2) Versuchsserie A

In der ersten Versuchsserie wurden bei 31 Tieren verschiedene Konzentrationen von 1,0-8,0 mg Colcemid pro kg s.c. injiziert. Es sollte zunächst die dosis letalis festgestellt werden, außerdem die Konzentration, bei welcher Schäden an der Haarwurzel entstehen und welcher Art diese Schäden sind.

Bei den 5 Monate alten Tieren wurden auf dem Rücken in einem etwa 4cm² großen Areal die Haare epiliert. Am 27. Tag nach Epilation, als die ~~die~~ neuen synchronisierten Haare fast die ursprüngliche Länge wieder erreicht hatten und im Haarwurzelstatus 97% Anagenhaare festzustellen waren, wurden die s.c. Injektionen durchgeführt.

a) Versuchsgruppe I.

Bei 5 Tieren wurde am 27. Zyklustag 1,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Die Tiere zeigten während der nächsten 16 Tage im Gewicht, im Verhalten und in der Fresslust keine Änderungen. Das Haarwurzelmuster entsprach dem der Kontrolltiere; pathologisch veränderte Haarwurzeln wurden nicht festgestellt.

b) Versuchsgruppe II.

Bei 5 Tieren wurde am 27. Tag nach Epilation 2,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Es traten keine Veränderungen im Verhalten der Tiere auf. Vom 7.-19. Tag post injectionem lag der Prozentsatz an Telogenhaaren etwa 1,5% über dem der Kontrolltiere, d.h. das Anagen-Telogen-Verhältnis verschob sich in dieser Zeit zu Gunsten des Telogenprozentsatzes. Das Sinken des Telogenprozentsatzes auf physiologische Werte vom 19. Tag an beruht auf einem leichten Telogen-Effluvium. Nennenswerte pathologische Haarveränderungen im Sinne dysplastischer und dystrophischer Haare wurden nicht beobachtet. Das steile Zunehmen der Telogenhaare am 44. Zyklustag, welches das Ende der Anagenphase anzeigt, entspricht den physiologischen Werten.

c) Versuchsgruppe III.

Bei 5 Tieren wurde am 27. Zyklustag 3,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Die Tiere nahmen bei verminderter Fresslust in drei Tagen etwa 10% an Gewicht ab, erholten sich dann aber rasch. Am 5. Tag post injectionem zeigten bei allen Tieren die Haarschäfte angedeutete Pohl-Pinkus-sche Marken (~~Abb 1~~). Von den inneren Wurzelscheiden waren zum Teil nur noch Reste vorhanden. Nach 9 Tagen trat bei einem Tier Haar-ausfall auf der Bauchseite auf (~~Abb 1~~); 4 Wochen später waren die Haare wieder nachgewachsen. Der Prozentsatz an Telogenhaaren verzeichnete am 9. Tag einen Anstieg auf 13% gegenüber 7% bei den Kontrolltieren, war aber drei Tage später in Folge eines "leichten Telogen-Efflu-viums wieder im Normbereich. Als Zeichen einer mittleren Schädigung können vereinzelt auf-tretende dysplastische (2%) und dystrophische (1,2%)

Haare gedeutet werden. Auffallend war auch eine Erhöhung des Prozentsatzes an Katagenhaaren (1-3%).

d) Versuchsgruppe IV

Es wurde bei 6 Meerschweinchen am 27. Zyklustag 4,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Diese Tiere machten nach wenigen Stunden einen deutlich veränderten kranken Eindruck. Sie saßen zusammengekauert mit gestäubten Haaren und nahmen keine Nahrung zu sich. Innerhalb von 24 Stunden kamen 4 Tiere ad exitum. Im Haarwurzelstatus der übrigen 2 Tiere zeigten bereits am 3. Tag die Haarschäfte aller Anagenhaare deutliche Pohl-Pinkus'sche Marken (Abb. **2**). Neben vereinzelt dystrophischen Haaren fanden sich etwa 3-4% dysplastische Anagenhaare. Am 9. bzw. 11. Tag post injectionem wiesen beide Tiere am Bauch Haarausfall auf. (Abb. **3**). Da aber das Markkleid am Bauch nicht synchronisiert ist, lassen Haarwurzelmuster aus dem Stand der Alopecie und der ausgefallenen Haare keinen Vergleich zu. Aber auch auf dem experimentell synchronisierten Hautareal am Rücken ließen sich die Haare auffällig leicht epilieren. Der Telogenprozentsatz lag zu diesem Zeitpunkt (11. Tag) etwa um 8% über dem der Kontrolltiere. 4 Wochen nach Auftreten des Effluviiums konnte völliges Nachwachsen der Haaren beobachtet werden.

e) Versuchsgruppen V und VI.

Die Tiere, denen 6,0 und 8,0 mg Colcemid/kg injiziert wurde, kamen ausnahmslos binnen 12 Stunden ad exitum.

3) Versuchsserie B

Im folgenden Versuch wurde über 21 bzw. 4 Tagen unterschwellige bzw. mittlere Dosen Colcemid s.c. injiziert und beobachtet, ob die kontinuierliche Applikation geringer Colcemid-Dosen auf die Dauer zu einer Schädigung des Haarfollikels führen würden oder ob eine gewisse Gewöhnung eintreten könnte.

a) Versuchsgruppe VII.

Es wurde 5 Meerschweinchen vom 27. Zyklustag an drei Wochen lang jeden Tag die unterschwellige Dosis von 1,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. In den ersten zwei Wochen nahmen die Tiere bis zu 20% an Gewicht ab, um dann trotz täglicher Injektionen wieder zuzunehmen. Der Prozentsatz an Telogenhaaren hielt sich bis zum 5. Tag im Bereich der Norm, stieg dann am 8. Tag auf 16,8% gegenüber 6,7% der Kontrolltieren an, fiel ab 12. Tag trotz weiterer Applikationen auf physiologische Werte zurück und zeigte dann keine nennenswerten Abweichungen mehr von den Kontrolltieren. Während der gleichen Zeit war eine Zunahme der dysplastischen Haare (max. am 7. Tag mit 4,6%) und der dystrophischen Haare (max. am 11. Tag mit 4,8%) auf Kosten der normalen Anagenhaare festzustellen. Die Haarwurzelstaten ergaben somit ein telogen-dystrophisches Haarwurzelmuster.

b) Versuchsgruppe VIII.

Vier Meerschweinchen wurde am 27. Zyklustag an 4 aufeinander folgenden Tagen die mittlere Dosis von 2,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Die Tiere nahmen in den ersten drei Tagen ca 15% an Gewicht ab. Sie machten einen so kranken Eindruck, als ob sie eine 5. Injektion mit

2,0 mg Colcemid/kg nicht überleben würden. Auch hier zeigte sich, daß vom 5.-12. Tag der Prozentsatz an Telogenhaaren bei den Versuchstieren deutlich (15,6%) gegenüber dem der Kontrolltiere (6,7%) erhöht war auf Kosten der normalen Anagenhaare. Sowohl die dysplastischen mit 5,0% als auch die dystrophischen Haare mit 2,7% verzeichneten ihr Maximum am 7. Tag. Bei manchen Haaren war neben einer allgemeinen Verschmälnerung des Haarschaftes jede Injektion als angedeutete Pohl-Pinkus'sche "Marke" zu erkennen (Abb. 4).

4) Versuchsserie C

Fünf Wochen nach Beendigung der Versuchsserie B wurde bei den gleichen Tieren nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus der gleiche Versuch wiederholt, d.h. es wurde den Tieren an 21 aufeinander folgenden Tagen je 1,0 mg bzw. an 4 aufeinander folgenden Tagen je 2,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Es sollte beobachtet werden, wie die Haarfollikel auf eine zweite, sich über den gleichen Zeitraum erstreckende Schädigung mit der gleichen Dosis reagieren würden und ob es evtl. zu einer gewissen Gewöhnung oder aber zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber der gleichen Noxe kommen könnte.

a) Versuchsgruppe IX.

So wurde nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus am 27. Zyklustag den gleichen Tieren der Versuchsgruppe VII wiederum an 21 aufeinander folgenden Tagen die gleiche unterschwellige Dosis von 1,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Die Tiere zeigten verglichen mit den Kontrolltieren keine äußeren Verhaltensänderungen.

Am 8.-12.Tag wies der Prozentsatz an Telogenhaaren mit einem Maximum am 11.Tag von 12,8% gegenüber 7,3% bei den Kontrolltieren Abweichungen von der Norm auf. Das Anagen-Telogen-Verhältnis zeigte zwar eine Verschiebung zu Gunsten des Telogenprozentsatzes, die aber deutlich geringer war als bei den gleichen Tieren im ersten Versuch. Auch die Werte der pathologisch veränderten Haarfollikel waren im Wiederholungsversuch mit 1,4% dysplastischen und 2,2% dystrophischen Haaren durchweg geringer. Es kann nach diesen ~~Werten~~ Ergebnissen auf eine gewisse Gewöhnung an die unterschwellige Giftdosis geschlossen werden.

b) Versuchsgruppe X.

In gleicher Weise wurde den 4 Meerschweinchen der Versuchsgruppe VIII nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus am 27. Zyklustag beginnend an vier aufeinander folgenden Tagen je 2,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Die Tiere magerten innerhalb weniger Tage bis zum Skelet ab und saßen völlig teilnahmslos mit gestäubten Haaren in ihren Käfigen. Am 6.Tag kam ein Tier ad exitum.

Der Prozentsatz an Telogenhaaren war vom 5.Tag nach der ersten Injektion an um ein Mehrfaches gegenüber dem der Kontrolltiere erhöht mit einem Maximum von 34,5% gegenüber 10,8%; d.h. es sah eine deutliche Verschiebung des Anagen-Telogen-Verhältnisses zu Gunsten der Telogenhaare stattgefunden. In gleicher Weise beeindruckten die hohen Werte der pathologisch veränderten Haarfollikel mit einem Maximum an dysplastischen Haaren von 49,0% (Abb. 5) und an dystrophischen Haaren mit 8,0% (Abb. 6). Viele Haarschäfte zeigten eine auffallend deutliche Pohl-Pinkus'sche Marke.

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit denen der Versuchsgruppe VIII, so ist sowohl eine bemerkenswerte Erhöhung des Prozentsatzes an Telogenhaaren als auch an pathologisch veränderten Haarfollikeln im Wiederholungsversuch festzustellen, d.h. die Haarwurzeln reagieren auf die erneute Schädigung mit der mittleren Giftmenge von 2,0 mg Colcemid/kg an vier aufeinanderfolgenden Tagen offenbar mit einer größeren Empfindlichkeit.

III. Besprechung

Haarausfälle durch Cytostatica sind Folge einer Stoffwechselstörung der äußerst aktiven Haarmatrixzellen im Bulbus der Anagenhaare (Bullough and Laurence 58, Braun-Falco und Theisen 59, u.a.). Die mitotisch inaktiven Zellen der Kolbenhaare weisen gegenüber toxischen Einflüssen eine weitgehende Resistenz auf (Chase 54). Auffallend bei den eigenen Untersuchungen war, daß nicht alle Haarwurzeln der Anagenhaare gleichmäßig auf ein und dieselbe Noxe mit ~~xxx~~ ^{der} gleichen Veränderungen reagierten, worauf Braun-Falco 1961 aufmerksam machte, sondern daß neben pathologisch veränderten Bulbi ganz normale Anagenhaare anzutreffen waren. Die Intensität der ^{Schädigung} des Haarbulbus der Anagenhaare scheint somit außer von der Konzentration der Noxe und der Zeitdauer in der sie einwirkt auch abhängig zu sein von einer gewissen individuellen Empfindlichkeit des jeweiligen Haarfollikels. Als Begründung könnte evtl. eine Vorschädigung oder eine unterschiedliche mitotische Aktivität der einzelnen Haarfollikel angenommen werden. Der jeweilige Grad der Schädigung spiegelt sich wieder in dem sich durch die Erhebung des Haarwurzelstatus ergebenden Haarwurzelmuster.

Eine mäßige Erhöhung des Telogenprozentsatzes auf Kosten der Anagenhaare, wie sie nach einmaliger Injektion von 2,0 mg Colcemid/kg s.c. auftraten, läßt auf eine geringe bis mittlere Schädigung des Haarfollikels schließen. Das vermehrte Auftreten von pathologisch veränderten Haarbulbi mit starker Vermehrung der Telogenhaare, wie sie im Experiment nach einmaliger Injektion von 3,0 und 4,0 mg Colcemid/kg

s.c. beobachtet werden konnten, ist Ausdruck einer stärkeren Schädigung der Matrix. Dem künstlich induzierten Haarausfall, der bei einigen Tieren erzeugt wurde, lag ein telogen-dystrophisches Haarwurzelmuster zugrunde.

Einmalige Gaben von 6,0 und 8,0 mg Colcemid/kg s.c. führten ausnahmslos innerhalb von 12 Stunden zum Tode der Tiere.

Es folgte daraufhin eine "chronische" Versuchsserie, bei der unterschwellige Dosen von 1,0 bzw. 2,0 mg Colcemid/kg, die im "akuten" ~~Yxxx~~ Experiment keine oder nur geringe pathologische Veränderungen im Sinne einer leichten Vermehrung der Telogenhaare zeigten, an 21 bzw. an 4 aufeinander folgenden Tagen injiziert wurden. Es sollte beobachtet werden, ob die Injektion kleinerer Mengen Colcemid an mehreren Tagen im Endeffekt die gleich starke Schädigung der Haarfollikel bewirkt wie der einmalige Stoß einer größeren Dosis, oder ob im Laufe der Behandlung eine gewisse Gewöhnung der Matrixzellen an die Noxe erfolgt ist.

So wurde die niedrige Dosis von 1,0 mg Colcemid pro kg, die im "akuten Versuch" zu keinerlei Veränderungen im Haarwurzelmuster gegenüber den Kontrolltieren führte, an 21 aufeinander folgenden Tagen s.c. injiziert. Das Ergebnis war zunächst ein Anstieg des Prozentsatzes an Telogenhaaren auf das doppelte der physiologischen Werte sowie das Auftreten von dysplastischen und dystrophischen Haaren. Jedoch vom 12. Tag der Versuchsserie ab stimmte das ~~xxx~~ Haarwurzelmuster trotz Weitergabe der Injektionen mit den Kontrolltieren überein; eine Tatsache, die Braun-Falco 1961 auch bei der Endoxan-Alopecie beobachtete. Es liegt die Vermutung nahe, daß sich in relativ kurzer

Zeit die Zellen der Haarmatrix wie die übrigen Körper und Tumorzellen an eine unterschwellige ~~könn~~enueirliche cytostatische Therapie gewöhnen.

Die Injektion der mittleren Dosis von 2,0 mg Colcemid an 4 aufeinander folgenden Tagen, die im "akuten" Versuch eine leichte Vermehrung der Telogenhaare bewirkte, führte zu einer stärkeren Erhöhung des Telogen-Prozentsatzes sowie zum Auftreten von dysplastischen und dystrophischen Haaren.

Um dem Phänomen der Gewöhnung weiter nachzugehen wurde der gleiche "chronische" Versuch mit den gleichen Tieren 5 Wochen später nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus durchgeführt.

Es wurde wiederum an 21 aufeinander folgenden Tagen die unterschwellige Dosis von 1,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Im Gegensatz zum ersten "chronischen" Experiment kam es nur zu einem leichten Anstieg des Prozentsatzes an Telogenhaaren und kaum zu pathologisch veränderten Haarwurzeln im Sinne dysplastischer und dystrophischer Anagenhaare. Auch daraus kann man die Vermutung ableiten, daß sich die im ersten "chronischen" Versuch mit der gleichen Giftmenge vorgeschädigten Zellen an die Noxe gewöhnt haben.

Anders war es dagegen bei der Wiederholung des "chronischen" Experimentes, bei dem die Tiere an 4 aufeinander folgenden Tagen die mittlere Dosis von 2,0 mg Colcemid/kg erhielten. Der Prozentsatz an Telogenhaaren stieg auf das dreifache der Kontrolltiere und teilweise zeigten mehr als die Hälfte aller ausgezählten Haare pathologische Veränderungen. Diese größere Empfindlichkeit könnte darauf beruhen, daß sich die im ersten "chronischen" Versuch vorgeschädigten Matrixzellen noch nicht ausreichend von der Schädigung erholt hatten.

An 46 Meerschweinchen des Stammes "Cavia Cobaya" wurde durch mechanische Epilation innerhalb eines 4 cm^2 großen Hautareals auf dem Rücken ein neuer synchronisierter Haarzyklus ausgelöst. Die Wirkung von unterschiedlich hohen s.c. verabreichten Dosen Colcemid^R wurde einmal im "akuten" Versuch durch einmalige Injektion der Noxe zum andern im "chronischen" Experiment durch Injektionen an mehreren aufeinander folgenden Tagen auf den Haarfollikel beobachtet und durch die Erhebung des Haarwurzelstatus verfolgt. Die Auswertung von insgesamt 660 Haarwurzelstadien führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Eine einmalige Gabe von 2,0 mg Colcemid/kg s.c. bewirkt vom 7. Tag post injectionem an eine leichte Erhöhung des Telogenprozentsatzes.
2. Durch die einmalige Gabe von 3,0 bzw. 4,0 mg Colcemid/kg s.c. wurde zwei Wochen nach der Injektion eine temporäre Alopecie mit telogen-dystrophischem Haarwurzelmuster erzeugt.
3. Tägliche subcutane Injektionen von 1,0 mg Colcemid/kg während 21 Tagen führten vom 5.-12. Tag post injectionem zu einer relativen Vermehrung des Telogen-Prozentsatzes sowie zum Auftreten von dystrophischen und dysplastischen Haaren. Trotz weiterer Colcemid-Applikation war eine langsame Annäherung des Anagen-Telogen-Prozentsatzes an den der Kontrolltiere zu beobachten.
4. Die gleichen Tiere wurden nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus wiederum 3 Wochen lang mit der unterschwelligen Dosis von 1,0 mg Colcemid/kg s.c. behandelt. Geringere pathologisch veränderte Haarwurzeln und ein geringeres Ansteigen des Telogen-Prozentsatzes lassen auf eine Gewöhnung schließen.

5. Die Injektion von 2,0 mg Colcemid/kg s.c. an 4 aufeinander folgenden Tagen bewirkt eine Vermehrung der Kolbenhaare und das Auftreten pathologischer Haarwurzelformen.
6. Den gleichen Tieren wurde nach erneuter Synchronisation des Haarzyklus wiederum an 4 aufeinander folgenden Tagen die mittlere Dosis von 2,0 mg Colcemid/kg s.c. injiziert. Das enorme Ansteigen der Telogen-Haare sowie der dystrophischen- und dysplastischen Anagen-Haare läßt auf eine erhöhte Empfindlichkeit der Matrixzellen schließen.

Insgesamt liefern die vorliegenden Untersuchungsergebnisse Anhaltspunkte dafür, daß es in relativ kurzer Zeit während der Behandlung mit unterschwelligen Dosen Colcemid nach anfänglicher starker Schädigung allmählich zu einer gewissen Gewöhnung der Matrixzellen an die Noxe kommt.

Versuchsserie A

Tab.I

Prozentsatz der ANAGEN - Haare nach einmaliger Injektion von 1,0mg,2,0mg,3,0mg und 4,0mg Colcemid/kg s.c.

	Gruppe I %	II %	III %	IV %	Kontrolltiere %
X.Tag	94,4	93,4	94,8	97,0	96,8
1.	-	89,4	96,8	89,5	96,5
2.	93,0	-	94,8	-	92,8
3.	-	91,8	91,2	93,0	91,2
4.	91,2	-	91,8	-	89,5
5.	-	91,2	91,6	88,0	91,2
6.	91,8	-	89,8	-	91,2
7.	-	89,6	90,0	85,5	93,0
8.	93,0	-	91,0	-	93,1
9.	-	87,6	83,4	84,5	92,3
10.	91,2	-	86,2	-	93,4
11.	-	88,2	86,6	88,5	92,5
12.	91,2	-	89,6	-	90,3
13.	-	87,2	-	90,0	89,7
14.	88,6	-	-	-	88,0
15.	-	84,2	-	90,5	88,5
16.	84,6	-	-	-	85,3
17.	-	85,8	-	84,0	85,7
18.	-	-	-	-	82,7
19.	-	68,8	-	79,5	80,5
20.	-	-	-	-	70,8
21.	-	-	-	-	64,3

X = 27. Tag nach Epilation

Gruppe I = 1 x 1 mg Colcemid/kg

Gruppe II = 1 x 2 mg Colcemid/kg

Gruppe III = 1 x 3 mg Colcemid/kg

Gruppe IV = 1 x 4 mg Colcemid/kg

Versuchsserie A

Tab.II

Prozentsatz der CATAGEN - Haare nach einmaliger Injektion von 1,0mg,2,0mg,3,0mg und 4,0mg Colcemid/kg s.c.

	Gruppe I	II	III	IV	Kontrolltiere
	%	%	%	%	%
X.Tag	0,4	2,0	1,4	0,5	0,2
1.	-	2,0	1,2	2,5	-
2.	0,2	-	0,2	-	1,2
3.	-	0,8	1,6	0,5	0,8
4.	1,0	-	1,6	-	0,7
5.	-	2,4	1,6	-	0,5
6.	1,0	-	1,4	-	0,3
7.	-	2,2	1,8	-	0,3
8.	0,6	-	0,8	-	0,2
9.	-	1,6	2,6	-	0,5
10.	1,0	-	1,6	-	0,3
11.	-	1,6	3,2	1,0	0,2
12.	0,8	-	3,6	-	0,5
13.	-	0,8	-	-	0,3
14.	1,2	-	-	-	1,2
15.	-	2,0	-	-	1,3
16.	2,0	-	-	-	2,0
17.	-	2,4	-	1,5	2,3
18.	-	-	-	-	2,3
19.	-	3,6	-	1,9	2,0
20.	-	-	-	-	3,0
21.	-	-	-	-	2,5

X = 27. Tag nach Epilation

Gruppe I = 1 x 1 mg Colcemid/kg

Gruppe II = 1 x 2 mg Colcemid/kg

Gruppe III = 1 x 3 mg Colcemid/kg

Gruppe IV = 1 x 4 mg Colcemid/kg

Versuchsserie A

Tab.III

Prozentsatz der TELOGEN - Haare nach einmaliger Injektion von 1,0mg,2,0mg,3,0mg und 4,0mg Colcemid/kg s.c.

	Gruppe I	II	III	IV	Kontrolltiere
	%	%	%	%	%
X.Tag	5,2	4,6	3,8	2,0	3,0
1.	-	8,6	2,0	7,5	3,5
2.	6,8	-	4,6	-	6,0
3.	-	7,2	7,2	5,5	8,0
4.	7,8	-	6,6	-	9,8
5.	-	6,4	6,6	12,0	8,3
6.	7,2	-	8,6	-	8,5
7.	-	7,8	7,0	14,0	6,7
8.	6,4	-	7,8	-	6,7
9.	-	10,6	13,2	15,5	7,2
10.	7,8	-	11,8	-	6,3
11.	-	10,2	10,0	10,5	7,3
12.	8,0	-	6,8	-	9,2
13.	-	12,0	-	10,0	10,0
14.	10,2	-	-	-	10,8
15.	-	13,8	-	9,0	10,2
16.	13,4	-	-	-	12,7
17.	-	13,8	-	14,5	12,0
18.	-	-	-	-	15,0
19.	-	27,2	-	19,5	17,5
20.	-	-	-	-	26,2
21.	-	-	-	-	33,2

X = 27. Tag nach Epilation

Gruppe I = 1 x 1 mg Colcemid/kg

Gruppe II = 1 x 2 mg Colcemid/kg

Gruppe III = 1 x 3 mg Colcemid/kg

Gruppe IV = 1 x 4 mg Colcemid/kg

Tab.IV

Prozentsatz der ANAGEN - Haare nach Injektion von 1,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 21 Tage und Wiederholung des Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

	Gruppe VII	Gruppe IX	Kontrolltiere
	%	%	%
X.Tag	95,6	97,4	96,8
1.	96,0	95,6	96,5
2.	93,4	95,2	92,8
3.	90,6	88,8	91,2
4.	92,4	91,2	89,5
5.	94,2	89,6	91,2
6.	81,4	91,8	91,2
7.	85,2	90,2	93,0
8.	80,6	91,4	93,1
9.	87,0	88,6	92,3
10.	86,0	87,6	93,4
11.	83,4	85,8	92,5
12.	88,4	88,4	90,3
13.	89,0	88,0	89,7
14.	88,2	87,0	88,0
15.	85,4	85,8	88,5
16.	86,6	80,8	85,3
17.	77,4	83,2	85,7
18.	81,4	76,4	82,7
19.	81,4	73,6	80,5
20.	76,8	73,6	70,8
21.	74,8	69,8	64,3

X = 27.Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VII = 1,0mg Colcemid/kg s.c.tgl.über 21 Tage

Gruppe IX = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

Tab.V

Prozentsatz der CATAGEN - Haare nach Injektion von 1,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 21 Tage und Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

	Gruppe VII	Gruppe IX	Kontrolltiere
	%	%	%
X.Tag	0,4	-	0,2
1.	0,4	1,4	-
2.	0,4	0,6	1,2
3.	1,4	2,6	0,8
4.	0,4	1,8	0,7
5.	0,6	1,2	0,5
6.	0,8	1,2	0,3
7.	0,8	1,2	0,3
8.	0,8	0,8	0,2
9.	1,0	1,0	0,5
10.	0,6	0,8	0,3
11.	0,6	0,4	0,2
12.	0,4	0,6	0,5
13.	1,6	1,0	0,3
14.	1,2	1,2	1,2
15.	1,2	0,8	1,3
16.	1,2	1,0	2,0
17.	1,6	1,0	2,3
18.	0,6	2,4	2,3
19.	1,6	2,6	2,0
20.	1,6	3,4	3,0
21.	2,2	4,4	2,5

X = 27.Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VII = 1,0mg Colcemid/kg s.c.tgl.über 21 Tage

Gruppe IX = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

Tab.VI

Prozentsatz der TELOGEN - Haare nach Injektion von 1,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 21 Tage und Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

	Gruppe VII	Gruppe IX	Kontrolltiere
	%	%	%
X.Tag	4,0	2,6	3,0
1.	3,4	2,8	3,5
2.	5,2	3,8	6,0
3.	7,0	8,2	8,0
4.	5,8	7,0	9,8
5.	4,8	8,2	8,3
6.	14,4	7,0	8,5
7.	12,6	8,0	6,7
8.	16,8	7,0	6,7
9.	11,4	10,4	7,2
10.	11,8	11,6	6,3
11.	11,2	12,8	7,3
12.	9,0	10,6	9,2
13.	7,8	10,2	10,0
14.	9,0	10,6	10,8
15.	11,4	12,2	10,2
16.	10,0	16,0	12,7
17.	16,6	14,4	12,0
18.	16,0	20,6	15,0
19.	14,4	22,4	17,5
20.	20,0	22,2	26,2
21.	20,6	25,2	33,2

X = 27.Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VII = 1,0mg Colcemid/kg s.c.tgl.über 21 Tage

Gruppe IX = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

Tab.VII

Prozentsatz der ANAGEN - Haare nach Injektion von 2,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 4 Tage und Wiederholung des Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

	Gruppe VIII	Gruppe X	Kontrolltiere
	%	%	%
X.Tag	96,3	98,5	96,8
1.	96,5	95,5	96,5
2.	93,8	91,0	92,8
3.	91,5	91,0	91,2
4.	88,0	90,0	89,5
5.	91,0	86,0	91,2
6.	84,8	85,1	91,2
7.	81,7	86,6	93,0
8.	88,3	79,9	93,1
9.	88,3	77,4	92,3
10.	84,3	74,3	93,4
11.	88,8	68,3	92,5
12.	88,0	66,4	90,3
13.	-	-	89,7
14.	87,0	58,0	88,0
15.	-	-	88,5
16.	86,0	57,7	85,3
17.	-	-	85,7
18.	78,3	64,0	82,7
19.	-	-	80,5
20.	-	-	70,8
21.	-	-	64,3

X = 27.Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VIII = 2,0mg Colcemid/kgs.c.tgl.über 4 Tage

Gruppe X = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

Tab.VIII

Prozentsatz der CATAGEN -Haare nach Injektion von 2,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 4 Tage und Wiederholung des Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

	Gruppe VIII	Gruppe X	Kontrolltiere
	%	%	%
X.Tag	0,5	0,25	0,2
1.	0,5	0,75	-
2.	0,7	1,50	1,2
3.	0,5	0,75	0,8
4.	1,5	1,00	0,7
5.	0,7	1,00	0,5
6.	0,5	1,60	0,3
7.	-	0,35	0,3
8.	-	0,70	0,2
9.	0,2	1,00	0,5
10.	0,2	0,70	0,3
11.	-	0,70	0,2
12.	0,7	0,30	0,5
13.	-	-	0,3
14.	1,0	0,70	1,2
15.	-	-	1,3
16.	1,5	0,30	2,0
17.	-	-	2,3
18.	1,5	-	2,3
19.	-	-	2,0
20.	-	-	3,0
21.	-	-	2,5

X = 27. Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VIII = 2,0mg Colcemid/kg s.c.tgl.über 4 Tage

Gruppe X = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

Tab.IX

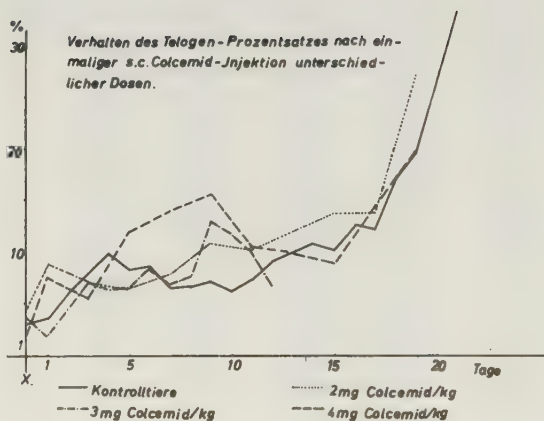
Prozentsatz der TELOGEN - Haare nach Injektion von 2,0mg Colcemid/kg s.c.täglich über 4 Tage und Wiederholung des Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.

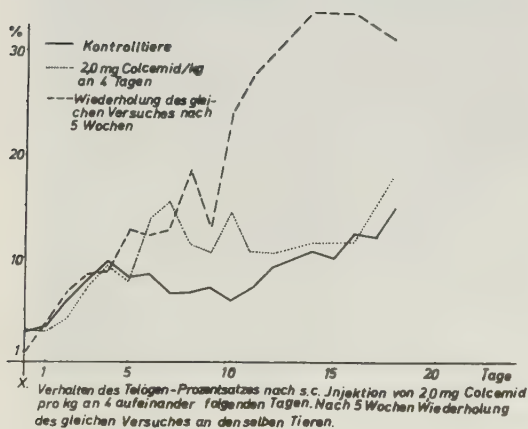
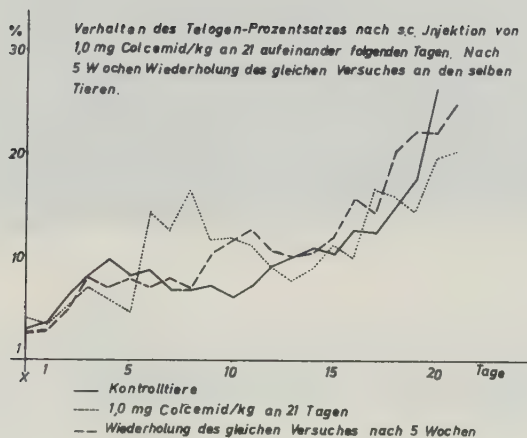
	Gruppe VIII %	Gruppe X %	Kontrolltiere %
X.Tag	3,2	1,00	3,0
1.	3,0	3,75	3,5
2.	4,3	6,75	6,0
3.	7,3	8,25	8,0
4.	9,5	8,75	9,8
5.	7,8	12,50	8,3
6.	13,7	12,30	8,5
7.	15,6	12,70	6,7
8.	11,2	18,70	6,7
9.	10,5	21,30	7,2
10.	14,8	24,00	6,3
11.	10,5	27,70	7,3
12.	10,6	30,00	9,2
13.	-	-	10,0
14.	11,5	34,30	10,8
15.	-	-	10,2
16.	11,8	34,00	12,7
17.	-	-	12,0
18.	18,5	31,30	15,0
19.	-	-	17,5
20.	-	-	26,2
21.	-	-	33,2

X = 27. Zyklustag = Tag der ersten Injektion

Gruppe VIII = 2,0mg Colcemid/kg s.c.tgl.über 4 Tage

Gruppe X = Wiederholung des gleichen Versuches an den gleichen Tieren 5 Wochen später.





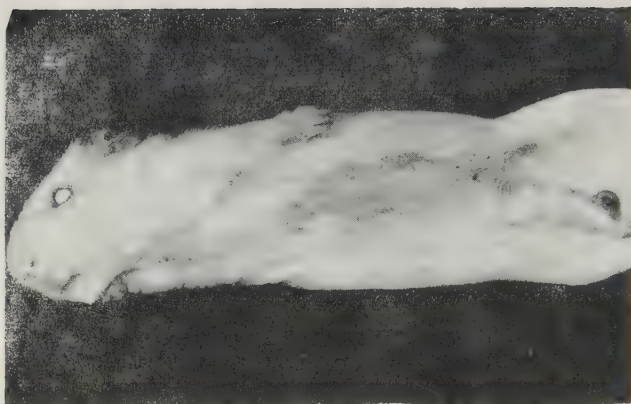


Abb.1



Abb.2

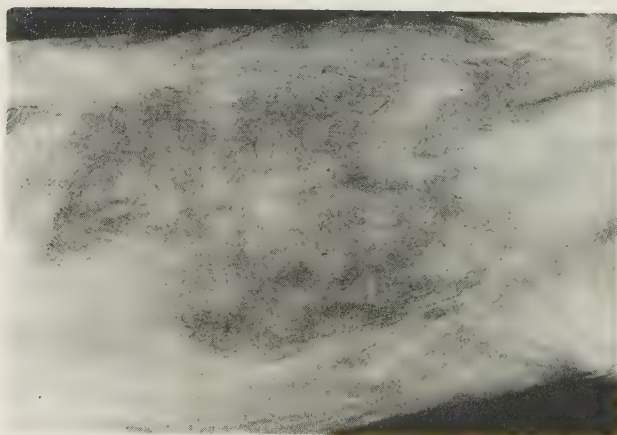


Abb.3

ad 1.: Temporäre Alopecie nach einmaliger Injektion von 5,0 mg Colcemide/kg s.c.

ad 2.: Pohl-Pinkus sche Marke nach 4,0 mg Colcemide/kg s.c.

ad 3.: Temporäre Alopecie nach 4,0 mg Colcemide/kg s.c.



Abb.4



Abb.5



Abb.6

- ad 4.:angedeutete Rohl-Pinkus'sche Marken nach s.c. ^{Injektion} von 2,0 mg Colcemide/kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.
- ad 5.:dysplastisches Anagen-Haar nach s.c.Injektion von 2,0mg Colcemide/kg an 4 aufeinander folgenden Tagen.
- ad 6.:atrophisches Anagen-Haar nach s.c.Injektion von 2,0mg Colcemide/kg an 4 aufeinander folgenden Tagen,

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andreassen, E. (1953): Cyclic changes in the skin of the mouse.
Acta path. et microbiol. scand. 32, 157-164
2. Baer, B. und A. Adorf (1954): Klinische und tierexperimentelle
Untersuchungen über die Wirkung einiger moderner
cytostatischer Substanzen auf die Phagocytose-
fähigkeit der Leukocyten.
Klin. Wschr. 32, 199-203
3. Bock, H. E. und Gross, R. (1953): Colchizinwirkung und Granulopoese.
Klin. Wschr. 31, 816
4. Borum, K. (1954): Hair pattern and hair succession in the
albino mouse.
Acta path. et microbiol. scand. 34, 521-541
5. Borum, K. (1958): Influence of clipping and chemical epilation
on the hairgrowth in mice.
Acta path. et microbiol. scand. 43, 127-140
6. Braun-Falco, O. und H. Theisen (1958): Experimentelle Unter-
suchungen über temporären Haarausfall nach intra-
cutaner Injektion von Enzyminhibitoren und die
dadurch ausgelösten Veränderungen im Haarfollikel.
Med. Kosmetik, 8, 181-185
7. Braun-Falco, O. und H. Theisen (1959): Über die Wirkung von
Enzyminhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten.
Arch. f. klin. ex p. Derm. 208, 317-324
8. Braun-Falco, O. und Theisen, H. (1959): Histologische und histo-
chemische Veränderungen bei temporärer Monojod-
acetat-Alopecie.
Arch. f. klin. exp. Derm. 208, 539-558
9. Braun-Falco, O. (1961): Klinik und Pathomechanismus der Endoxan-
Alopecie als Beitrag zum Wesen cytostatischer
Alopecien.
Arch. f. klin. exp. Derm. 212, 194-215
10. Braun-Falco, O. und H. Zaun (1962): Zum Wesen der chronisch dif-
fusen Alopecie bei Frauen.
Arch. f. klin. exp. Derm. 215, 165-180

11. Braun-Falco, O. und H. Zeun (1962): Über die Beteiligung des gesamten Capilitiums bei Alopecia areata.
Hautarzt 13, 342-348
12. Braun-Falco, O. und Kint (1965): Zur Dynamik der Katagenphase
Arch.klin.exp.Derm. 223, 1-15
13. Braun-Falco, O. (1965): Über den Pathomechanismus der Alopecien.
Vortrag, gehalten auf dem Dermatologenkongress
1965 in Freiburg.
14. Brues, A.M. (1936): The effect of colchicine on regenerating liver.
J.Physiol.London 86, 63-64
15. Bulliard, H. (1923): Influence de la section et du rasage
répété sur l'évolution du poil.
Ann. Derm. et d.Syph. (Paris) Sér.6, 4, 386
16. Bullough, W.S. (1949): The action of colchicine in arresting
epidermal mitosis.
J.exp.biol. 26, 287-291
17. Bullough, W.S. and E.B. Laurence (1958): The mitotic activity
in the follicle.
in "The biology of hair growth" edited by W.
Montagna and R.A. Ellis.
Academic Press inc. 1958, New York
18. Butcher, E.O. (1934): The hair cycle in the albino rat.
Anat.Rec. 61, 5-10
19. Chase, H.B., Rauch, H. and V.W. Smith (1951): Critical stages of
hair development and pigmentation in the mouse.
Physiol.Zool. 24, 1-8
20. Chase, H.B. (1954): Growth of hair.
Physiol.Rev. 34, 113-126
21. Chase, H.B. (1958): Physical factors which influence the growth
of hair.
in: "The biology of hair growth" edited by W.
Montagna and R.A. Ellis
Academic Press 1958, New York, 435-439
22. Chase, H.B. and Eaton, G.J. (1959): The growth of hair
follicles in waves.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 83, 565-568

23. Collin, E.C. (1943): Hair direction in mammals.
Embryogenesis of hair follicles in ~~the~~ guinea pig.
J. of morphology 72, 191-223
24. Collins, H.H. (1918): Studies in normal moult and of artificially induced regeneration of pelage in peromyscus.
J. exp. Zool. 27, 73-93
25. Crounse, R.G. and van Scott, E.J. (1960): Changes in scalp hair roots as a measure of toxicity from cancer chemotherapeutic drugs.
J. invest. Derm. 35, ~~511-518~~ 83-90
26. David, D.T. (1934): Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse.
L. Exp. Zool. 60, 501-518
27. Dawson, H.J. (1930): Hair growth and pregnancy.
Science 71, 507
28. Dawson, H.J. (1930): A studie of hair growth in the guinea pig (*Cavia Cavia*).
Anat. Rec. 45, 461-484
29. Dry, F.W. (1926): The coat of the mouse.
J. genetics 16, 287-340
30. Durward, A. and K.M. Rudolf (1949): Studies on the hair groth in the rat.
J. Anat. 83, 525-555
31. Dustin, P.S. (1947): Some new aspects of mitotic poisoning.
Nature, London 159, 794-797
32. Falkson, G. and E.J. Schulz (1960): Endoxan alopecia.
Brit. J. Derm. 72, 298-301
33. Fraser, D.A. (1928): The developement of the skin on the back of the albino-rat until the eruption of the first hairs.
Anat. Rec. 38, 203-224
34. Fraser, A.S. (1951): Growth of the mouse coat.
J. Exp. Zool. 117, 15-29
35. Giovannini, S. (1890): De la régénération des poiles après l'épilation.
Arch. mikroskop. Anat. Berlin 36, 528-564
36. Hamperl, H. (1960): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer Verlag.

37. Kim, J.H., Herrman, F. and Sulzberger, M.B. (1961): The effect of plucking and clipping on the growth of hair in guinea pigs.
Invest. Derm. Vol. 38, Nr6, 351-356
38. Kligman, A.M. (1959): The human hair cycle.
J. invest. Derm. 33, 307-316
39. Kligman, A.M. (1961): Pathologic dynamics of human hair loss.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 83, 175-198
40. Lits, F.J. (1934): Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine.
Comp. rend. Soc. de Biol. 115, 1421-1423
41. Malkinson, F.D. and Lynfield, Y.L. (1959): Colchicine alopecia.
J. invest. Derm. 33, 371-384
42. Montagna, W. and Chase, H.B. (1956): Histology and cytochemistry of human skin. X-irradiation of the scalp.
Ann. J. Anat. 99, 415-446
43. Montagna, W. and ~~xxxxx~~, H.E. van Scott, E.J. (1958): The anatomy of hair follicle.
in: "The biology of hair growth" edited by Montagna and Ellis. Academ. Press New York 1958, 39-63
44. Myers, H.J. and Hamilton, J.B. (1951): Regeneration and rate of growth of hair in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 562-568
45. Ohnacker, H. (1960): Über die mitotische Aktivität in Epidermis und äußerer Wurzelscheide während eines Haarzyklus bei Albinomäusen.
Med. Diss. Dermatologische Univ.-Klinik Mainz
46. Pinkus, F. (1927): Die normale Anatomie der Haut.
in Jadasohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Springer Verlag.
Band I, Teil I, 1-378
47. Rook, A. (1965): Some chemical influence on hair growth and pigmentation.
Brit. J. Derm. 77, 115-129
48. Schär, B., Jonstallot, P. und Gross, F. (1954): Demecolcin (Substanz F), ein neues, aus Colchicum Autumnale isoliertes Alkaloid mit starker antimitotischer Wirkung.
Klin. Wschr. 32, 49-57

49. Scott van, E.J., Reinertson, R.P. and Steinmüller, R. (1957): The growing hair roots of human scalp and morphologic changes therein following amethopterin therapy. *J. invest. Derm.* 29, 197-204
50. Scott van, E.J. and Reinertson, R.P. (1957): Detection of radiation effects on hair roots of the human scalp. *J. invest. Derm.* 29, 205-212
51. Scott van, E.J. et al. (1958): Response of hair roots to chemical and physical influence. in: "The biology of hair growth" edited by Montagna W. and Ellis, R.A. Academic Press New York 1958, 441-449
52. Scott van, E.J. (1959): Evaluation of disturbed hair growth in alopecia areata and other alopecias. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 83, 480-490
53. Segall, A. (1918): Über die Entwicklung und den Haarwechsel beim Meerschweinchen. *Arch. f. mikrosk. Anat. Berlin* 91, 218-291
54. Stieda, L. (1910): Untersuchungen über die Haare des Menschen. *Anat. Hefte* 40, 280-393
55. Silberberg, M. and Silberberg, R. (1947): Hair growth in the skin of guinea pigs painted with 20-methylcholanthrene. *A.M.A. Arch. Path.* 44, 297
56. Strangeways, D.H. (1933): The study of the conditions and factors effecting hair growth in the guinea pig. *J. of agricultural science* 23, 359-378
57. Strangeways, D.H. (1933): The effect of pregnancy on the hair growth and shedding in the guinea pigs. *J. of agricultural science* 23, 379-382
58. Stauß, E.R. and Kligman, A.M. (1954): The effects of mitotic poisons and hair growth in mice. *J. invest. Derm.* 22, 515-519
59. Trotter, M. (1928): Hair growth and shaving. *Anat. Rec.* 37, 373-379
60. Trotter, M. and Dawson, H.L. (1931): The direction of hair after rotating of the skin in the guinea pig. *Anat. Rec.* 50, 193-196
61. Witzel, M. und Braun-Falco, O. (1963): Über den Haarwurzelstatus am menschlichen Capilitium unter physiologischen Bedingungen. *Arch. für klin. exper. Derm.* 216, 221-230

62. Weitzel, U. (1965): Biologische und histologische Untersuchungen über das Haarwachstum beim Meerschweinchen.
Med. Diss. Marburg/Lahn.
63. Worning, B. (1937): A. quantitativ röntgen-biological method with the black hairs of guinea pigs as ~~ax~~perimental objects.
Copenhagen
64. Wright, S. (1950): On the genetics of hair direction in the guinea pig.
J. of exper. Zool. 113, 33-63

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dermatologen Dr.med.Paul Eichmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Schöter, wurde ich, Klaus Eichmann, am 30. Mai 1938 in Paderborn geboren.

Von Ostern 1944 bis zum Frühjahr 1948 besuchte ich die Volksschule in Paderborn.

Ostern 1948 wurde ich Schüler am Gymnasium Theodorianum in Paderborn; 1951 wechselte ich auf die Oberschule in Lüdinghausen. 1956 setzte ich meine Schulausbildung an der Albert-Schweitzer-Schule zu Hofgeismar fort, die ich im März 1958 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Mai 1958 begann ich an der Philipps-Universität zu Marburg mit dem Studium der Medizin.

Das Vorphysikum bestand ich im April 1959, das Physikum im Oktober 1960.

Während des Wintersemesters 60/61 und des Sommersemesters 61 war ich an der Wiener Universität immatrikuliert.

Vom Wintersemester 61/62 an setzte ich das Studium an der Philipps-Universität fort und beendete es im Oktober 64 mit dem Staatsexamen.

Als Medizinalassistent war ich 3 Monate in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg, 5 Monate auf der Chirurgie in Frankenberg, 9 Monate auf der internen Abteilung des Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen, und 7 Monate an der Westf. Landesfrauenklinik Paderborn tätig. Am 31.1.1967 werde ich meine Medizinalassistentenzeit beendet haben. Ich beabsichtige, mich später als Landarzt niederzulassen.

Klaus Eichmann

Z.Zt. 5901 Wilndorf/Siegen

Am Berg 27

Meine akademischen Lehrer waren folgende
Herren Professoren und Dozenten:

Marburg

Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimmroth,
Eggstein, Exner, Förster, Gedigk, Hamm,
Hartmann, Hensel, Hildebrand, Hornung,
Jacob, Lang, Linneweh, ~~Marx~~, Löhr, Lübbers,
Mahr, v. Manger-König, Marx, Mattes,
Maurat, du Mesnil de Rochement, Meyer,
Miessing, Oksche, Petry, Pirson, Roger,
Salfeld, Schmid, Schmitz, Schölmerich,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub,
Streicher, Walcher, Wendt.

Wien

Breitenbach, Chiari, Fellinger, Gitsch,
Kunz, Novotny, Pillat, Tulzer, Ullik.

